

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Кравець Ольги Вікторівни

на дисертаційну роботу аспірантки кафедри фармакології

Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова МОЗ України

Юхимчук Алли Володимирівни

«Статеві відмінності реовазотропної дії глюкозамінугідрохлориду за умов гострої холодової травми (експериментальне дослідження)»,

представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.123 у

Вінницькому національному медичному університеті

ім. М.І. Пирогова на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань

22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Проблема захисту від несприятливого впливу низьких температур турбує людство вже сотні років. Насамперед це стосувалось участі у військових операціях, дослідників північних регіонів, жителів країн з дуже холодним кліматом. Однак наразі ця проблема стала всеохоплюючою і стосується, як і раніше, військових, а також людей, що займаються зимовими видами спорту, туристів, та асоціюється із особами, що проживають в погано прогріваємих помешканнях, безхатках, людьми з психічними розладами, а також такими, що зловживають наркотиками та алкоголем.

Ушкоджуюча дія низьких температур може бути прямою, пов'язаною із порушеннями онкотичного тиску, внутрішньоклітинній дегідратації, і в кінцевому підсумку – загибелі клітин. Непряма ушкоджуюча дія є більш важкою і має небезпечні наслідки для організму. Вона розвивається

внаслідок вазоспазму, який супроводжується підвищенням в'язкості крові, мікроваскулярним тромбозом, гіпоксією тканин, що веде до вивільнення потужних медіаторів запалення, які викликають подальше звуження судин, агрегацію тромбоцитів, що веде до ендотеліальної дисфункції та ще більшого гіпоксичного ушкодження та загибелі клітин. При охолодженні організму порушується діяльність усіх органів і систем, спостерігаються значні зміни в енергетичному забезпеченні тканин, стані рідинного балансу, кислотно-лужній рівновазі, коагуляційній системі крові. Тому постійно відбувається збільшення числа досліджень з пошуку лікарських засобів, дія яких спрямована на підвищення переносимості людиною гіпотермії (фригопротекторів). Фригопротекторні властивості описані у препаратів різних фармакологічних груп, серед яких, згідно даних літератури, високу активність має глюкозамінугідрохлорид. Наявність політропного органопротекторного впливу у цього аміноцукру і робить цей засіб особливо перспективним щодо профілактики та лікування холодових уражень організму.

З численних даних 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, розвиток небажаних побічних реакцій та токсичності. 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 фармакодинаміку лікарських засобів, в тому числі, фригопротекторів, і зокрема, глюкозамінугідрохлориду, залишається остаточно не вирішеним.

Все вищезазначене свідчить про те, що дисертаційна робота Юхимчук А.В., яка присвячена експериментальному обґрунтуванню нових

підходів до фригопротекції на основі дослідження статевих особливостей судинних і реологічних порушень за гострої холодової травми та на тлі корекції глюкозамінугідрохлоридом, є своєчасною і актуальною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота А.В. Юхимчук є частиною спільних досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та Національного фармацевтичного університету (договір про співробітництво від 08.02.2021 року). Зокрема, вона виконана в рамках НДР 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» (№ держреєстрації 0118U001903, 2018-2022), де дисертантка є співвиконавцем.

Дослідження ґрунтується на достатньому за обсягом експериментальному матеріалі: 290 щурах лінії Wistar+ та 66 нелінійних мишах обох статей. Під час виконання роботи було дотримано необхідні методи етичного положення з тваринами (висновок комісії з біоетики протокол №10 від 02.12.2021 та протокол №2 від 31.01.2024 р.). Всі дослідження виконані на базі сертифікованої «Науково-дослідної лабораторії з доклінічного вивчення лікарських засобів кафедри фармакології» (свідоцтво про технічну компетентність №030/18 від 1.11.2018 р., чинне до 31.10.2023 р., №171/23 від 6.12.2023 р., чинне до 05.12.2028 р.). Біохімічні дослідження проведені на базі сертифікованої науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про переатестацію №114/21 від 03.09.2021). Належний науковий рівень дисертаційної роботи забезпечений дотриманням усіх вимог до кваліфікаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії як на етапі її планування, так і на етапі її виконання.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертаційної роботи Юхимчук А.В. в повній мірі висвітлені в наукових працях. За матеріалами дисертації опубліковано 9 публікацій. Серед них 5 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, в т.ч. 1 стаття у міжнародному фаховому виданні, цитованих у наукометричній базі даних Web of Science, 4 статті - в фахових наукових періодичних виданнях України у галузі медичних наук, зареєстрованих у ДАК МОН України; результати досліджень презентувались на науково-практичних конференціях професійного спрямування, та викладені у 4 тезах доповідей, що дозволило впровадити їх у навчальний процес та практичну діяльність лікувальних закладів охорони здоров'я. Це підтверджує актуальність та високий науковий рівень публікацій дисертантки.

3. Новизна представлених теоретичних та експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень

Наукова робота Юхимчук А.В. характеризується безперечною науковою новизною. Так, в дисертації вперше репрезентовані дані детального дослідження статевих відмінностей судинної відповіді організму на гостре загальне охолодження, оцінено роль гонадальних гормонів у реалізації цих відмінностей та вивчено стать-специфічні особливості фригопротекторної дії глюкозамінугідрохлориду в мишей та щурів за умов гострої холодової травми.

Доказово підтверджено, що витривалість особин жіночого організму за умов гострого загального охолодження переважає таку у тварин чоловічої статі, про що свідчить вірогідно більший час життя самок мишей за даних умов експерименту порівняно з самцями. Вперше показано, що кастрація самців збільшує показник виживаності, тоді як тривалість життя кастрованих самок мишей зменшується порівняно зі статевозрілими тваринами. За цих умов використання глюкозамінугідрохлориду статистично вірогідно

подовжувало тривалість життя у тварин обох статей, однак його захисна дія була більш виразною у самців.

Дістало подальшого розвитку вивчення змін в системах гемостазу та мікроциркуляції за дії холодового чинника у особин різної статі. Експериментальна холодова травма викликає статистично вірогідне погіршення кровопостачання відкритих ділянок тіла тварин (вушних раковин, задніх кінцівок та хвоста) з переважанням у самців, зростання показників зовнішнього та внутрішнього судинного коагуляційного гемостазу, а також активацію спонтанної та АДФ-стимульованої агрегації тромбоцитів, причому виразність вказаних змін була більшою в тварин чоловічої статі. Кастрація тварин супроводжувалась змінами статі-специфічного вектора реологічних та мікроциркуляторних порушень. Профілактичне введення глюкозамінугідрохлориду протидіяло порушенням в системах мікроциркуляції та згортання крові, спричинених гострим загальним охолодженням у тварин обох статей, більшою мірою в тварин чоловічої статі.

Поглиблено знання про патобіохімічні та морфологічні порушення за гострої холодової травми у тварин різної статі, а також окреслено основні механізми фригопротекторної дії глюкозамінугідрохлориду. Зокрема, авторкою показано, що гостра холодова травма викликає розвиток запалення, оксидативного стресу та порушень функції ендотелію судин. Виразність цих змін суттєво переважає у тварин чоловічої статі. Показано, що гостре загальне охолодження викликає низку морфологічних порушень шкіри (дистрофічні зміни в епідермісі, дермі та нервових волокнах, порушення мікрогемоциркуляції ішемічного характеру, еритро- та лейкостаз, мікротромбози, периваскулярний набряк, ознаки ендотеліальної дисфункції), які є більш виразними в самців тварин порівняно з самками. Моделювання рівня статевих гормонів в організмі щурів драматично відбивається на виразності вказаних змін, зумовлює набуття ними протилежної спрямованості.

Лікувально-профілактичне введення глюкозамінугідрохлориду на тлі гострої холодової травми виявляє антиоксидантну, ендотеліопротекторну та протизапальну активності, зменшує прояви патологічних змін морфоструктури шкіри з переважанням в особин чоловічої статі.

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

Наукові положення, які викладено в дисертації є обґрунтованими, оскільки базуються на результатах власних експериментальних досліджень. Для досягнення мети роботи авторка визначила 4 завдання, які послідовно та логічно дозволяють досягти цієї мети. Загальна кількість досліджень є цілком достатньою для основних наукових положень і висновків, на що вказує загальна кількість досліджень (290 статевозрілих щурів лінії Вістар та 66 білих лабораторних мишей обох статей). Формування експериментальних груп, відбір тварин, підбір методик обґрунтовані, відповідають поставленим меті та завданням. Кількість тварин є достатньою для обґрунтування результатів та підтвердження їх достовірності. У процесі роботи здобувачем використано адекватні загальнонаукові, фармакологічні, біохімічні, гемостазіологічні, імунобіохімічні, електрофізіологічні, морфологічні; статистичні методи, що дозволяють вважати наукові положення і висновки обґрунтованими. Наукова робота виконана на сучасному науково-методичному рівні у відповідності до положень гуманного відношення до тварин, що підтверджено комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету.

Всі теоретичні узагальнення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень і повністю відображають закономірності, які були виявлені в ході проведення експериментів. Тому вважаю наукові положення та висновки дисертації обґрунтованими, узгодженими з метою та задачами дослідження.

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

В процесі підготовки та виконання дисертаційного дослідження авторкою проведений інформаційно-патентний пошук, у роботі проаналізовано 237 джерел (56 кирилицею, 181 латиницею) зарубіжної і української літератури переважно за останні роки, цілком логічно вибрано важливий, перспективний та своєчасний напрямок роботи, що дало змогу поставити наукове завдання, сформулювати мету роботи, здійснити вибір методів її досягнення. Дисертантка опрацювала та провела ретельний аналіз матеріалів наукової літератури за темою дослідження, що відобразилось у високому рівні систематизації відомих знань у огляді літератури дисертації. Аналіз наукової новизни, теоретичного та практичного значення роботи, ступеню впровадження її результатів переконливо свідчать, про оволодіння в повній мірі методологією наукової діяльності Юхимчук А.В., що надало змогу виконати поставлене наукове завдання на високому науково-методичному рівні. Авторка самостійно виконала експериментальні дослідження, опрацювала отримані дані, провела інтерпретацію та аналіз одержаних результатів та їх співставлення з відомими даними наукової літератури, написала усі розділи власних досліджень, самостійно оформила дисертаційну роботу відповідно до загальноприйнятих вимог.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані Юхимчук А.В. результати дослідження вирішують актуальне завдання медицини щодо поглиблення розуміння гендерних аспектів медицини, зокрема, стать-специфічних змін в організмі під впливом екстремально низьких температур та статевого диморфізму відповіді на дію лікарських препаратів із фригопротекторною активністю на прикладі глюкозамінугидрохлориду. Розкриття механізмів формування судинних

порушень у особин різної статі на тлі дії холодової травми та її корекції обґрунтовує нові персоніфіковані підходи до використання метаболічних органопротекторів. Дослідження має вагомое теоретичне і практичне значення для широкого кола здобувачів вищої освіти, науковців та фахівців, котрі працюють у галузях фармакології, анестезіології, терапії та інших галузей медицини.

Результати дослідження впроваджені у науково-педагогічний процес кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри фармакології та фармакотерапії Національного фармацевтичного університету, кафедри технологій медичної діагностики та лікування ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та в науковий процес лабораторії молекулярної фармакології та медицини Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Структура та обсяг дисертації Юхимчук А.В. відповідає вимогам чинних норм, вона написана гарною та грамотною українською мовою на 175 сторінках машинопису (основна залікова частина – 137 сторінок). Містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ, де описані матеріали та методи дослідження, 2 розділи власних досліджень, розділ аналізу і узагальнення одержаних результатів, висновки, список використаних літературних джерел, що складається із 237 найменувань (56 кирилицею, 181 латиницею), додатки. Робота ілюстрована 32 рисунками та 18 таблицями.

У **вступі** дисертантка обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, чітко визначає напрямок наукового дослідження, наводить мету та формулює завдання, визначає об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, структуру та обсяг дисертації,

публікації, що висвітлюють результати роботи та їх оприлюднення на конференціях та наукових форумах.

В огляді літератури (розділ 1, 23 сторінки) дисертантка описує поширеність та статеві особливості перебігу захворювань, сучасні погляди на патогенез холодового ураження, існуючі шляхи подолання її негативних наслідків, в тому числі за допомогою лікарських засобів різних фармакологічних груп, що отримали назву «фригопротектори». Описуючи властивості цих препаратів, окрему увагу приділено фармакологічним властивостям глюкозаміну, його ролі в лікуванні різних захворювань, зокрема і за умов холодової травми. В кінці розділу підкреслено відсутність чіткого розуміння статевих відмінностей його фармакодинаміки та необхідність досліджень в цьому напрямку.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» (14 сторінок) описано моделювання холодової травми у тварин, методи моделювання різного гормонального статусу тварин. В ньому дисертантка описує дизайн дослідження, підтверджує дотримання гуманних норм поводження з тваринами відповідними протоколами комітету з біоетики ВНМУ, вказує критерії включення та виключення експериментальних тварин в дослідження. Чітко та кваліфіковано Юхимчук А.В. описує комплекс використаних методик, наводить та доречні цікаві фотоілюстрації.

Розділ 3 «Дослідження ролі статі та різного рівня насиченості організму статевими гормонами в чутливості організму тварин до гострого загального охолодження» складається з 7 підрозділів, викладений на 34 сторінках, ілюстрований 14 рисунками та 11 таблицями. В ньому авторка дослідила існування секс-специфічної реакції організму на витривалість в умовах гострого загального охолодження, зокрема, судинних чинників, які лежать в основі цих відмінностей, а також визначила ступінь залежності виявлених відмінностей від рівня гонадальних гормонів.

При оцінці витривалості інтактних самців та самок мишей за екстремально низьких температур та їх поведнікових реакцій

продемонстровано існування суттєвих відмінностей в реакції на даний стресовий чинник: середній показник тривалості життя тварин чоловічої статі був на 38,1 % меншим, аніж жіночої. Гонадектомія самців підвищувала, а гонадектомія самок, навпаки, зменшувала тривалість життя тварин в умовах гострого загального охолодження на 27,5 %, а кастрація самок – зменшувала його на 10,5 %.

Наступним етапом в роботі було оцінено стать-специфічні зміни мікроциркуляції органів-мішеней, які потерпають від впливу екстремально низьких температур (вушна раковина, нижні кінцівки та хвіст) за експериментальної гострої холодової травми у щурів. Отримані результати показали існування відмінностей вихідних показників перфузії тканин досліджуваних органів у контрольних статевозрілих тварин. Двох годинне перебування тварин під впливом екстремально низьких температур викликало у тварин обох статей значне падіння кровопостачання органів, що досліджували, вочевидь за рахунок судинних змін внаслідок дії холодового подразника. Виразність змін носить чіткий статевий диморфізм з переважанням патологічних процесів у тварин чоловічої статі. Найбільші ушкодження спостерігалися в нижніх кінцівках тварин, дещо менші – вушних раковинах та хвості. Також відбувалось зменшення реактивності судинної стінки на дію релаксуючих факторів. Ці зміни також є гормон-залежними, оскільки за умов кастрації вектор порушень змінює свій напрям.

Юхимчук А.В. було показано існування статевих відмінностей в системі гемокоагуляції та агрегації тромбоцитів щурів за гострої холодової травми: активацію тромбоутворення та підвищення ризику розвитку синдрому дисимінованого внутрішньосудинного згортання, в більшій мірі у самців щурів. Молекулярні механізми судинних порушень за гострої холодової травми характеризуються розвитком ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу та запалення. Ці порушення були більш вираженими у самців тварин. Кастрація тварин змінювала вектор статевих відмінностей зміни гемостазіологічних та біохімічних показників в умовах гострої

холодової травми. Біохімічні та інші зміни були підтверджені і патоморфологічними результатами.

У роботі Юхимчук А.В. **4 розділ** присвячений дослідженню захисної дії глюкозамінугідрохлориду у тварин різної статі за умов гострої холодової травми (25 сторінок, 6 підрозділів). Він ілюстрований 2 таблицями та 16 рисунками. Його зміст ґрунтується на результатах, які були отримані в попередньому розділі відносно існування статевого диморфізму у стійкості організму до дії холодового чинника, який є наслідком впливу статевих гормонів. Тому цілком логічно було дослідити статеву специфічність захисної дії глюкозаміну за гострого загального охолодження, чому, власне, і була присвячена дана робота. Для вирішення мети цієї частини було оцінено вплив глюкозамінугідрохлориду на показники виживаності, периферичної мікроциркуляції вушних раковин, задніх кінцівок та хвоста, скоротливості хвостової артерії, параметри гемокоагуляції та агрегації тромбоцитів, а також біохімічні маркери ендотеліальної дисфункції, запалення й оксидативного стресу у тварин обох статей на тлі експериментального гострого загального охолодження.

Результати показали, що у статевозрілих мишей попереднє введення глюкозамінугідрохлориду збільшувало тривалість життя тварин обох статей, однак його дія була неоднаковою щодо самців і самок: показник тривалості життя в умовах гострої холодової травми у самців статистично вірогідно збільшувався на 38,6 %, тоді як у самок – лише близько 10 % порівняно із тваринами без корекції. Статеві відмінності у виживаності тварин за гострої холодової травми на тлі дії глюкозаміну нівелювались.

У щурів різної статі профілактичне введення глюкозамінугідрохлориду протидіяло падінню показника мікроциркуляції органів, частково повертаючи його до рівня контрольних тварин, проте повного захисту не спостерігалось. У самців та самок щурів використання аміноцукру супроводжувалося зменшенням виразності дисфункції ендотелію хвостової артерії. Ефективність

ендотеліопротекторної дії використаного коректора мало достовірну залежність від статі: у самців вона є вищою порівняно з самками щурів.

Профілактичне введення глюкозаміну також протидіяло розвитку порушень в системі внутрішнього та зовнішнього шляхів зсідання крові, спричинених гострою холодовою травмою, та системі фібринолізу у тварин обох статей, при чому в більшій мірі – у самців щурів. Застосування глюкозаміну обмежувало зміни, що індуковані холододовим чинником, в антикоагулянтній ланці гемостазу та системі фібринолізу у тварин обох статей.

Аналіз результатів біохімічних та імуноферментних методів показав, що лікувально-профілактичне введення глюкозаміну суттєве зменшувало дисбаланс в системі вазоконстриктори-вазодилататори у тварин обох статей та супроводжувалося ендотеліотропною дією. Остання підтверджувалася збільшенням продукції вазодилататорів, зменшенням адгезії судинних клітин, зниженням активності запального процесу та оксидативного стресу. Вказані ефекти препарату спостерігалися у тварин обох статей, хоча їх виразність була більшою у самців тварин.

Підтвердження отриманих вище результатів про позитивний фригопротекторний вплив глюкозамінгідрохлориду за експериментальної гострої холодового ураження отримано дисертанткою при дослідженні гістологічних змін в структурі шкіри хвоста у щурів із модельованою патологією на тлі введення глюкозамінгідрохлориду.

У розділі 5 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (15 сторінок машинопису) авторка продемонструвала власну наукову ерудицію та особисті якості дослідника при аналізі та узагальненні отриманих даних. Юхимчук А.В. провела детальне та всебічне обговорення власних результатів та їх співставлення із відомими літературними даними, що й дозволило надати науково обґрунтовані висновки.

У висновках (в кількості 5) викладено найбільш вагомні наукові результати, які виходять з проведеної наукової роботи. Висновки цілком

відповідають поставленим завданням роботи, ґрунтуються на результатах власних досліджень, викладені чітко та мають наукове значення.

Список використаних джерел, в якому переважають публікації останніх 5-10 років, оформлений згідно з існуючими вимогами держстандарту (APAstyle) включає 237 найменування, з яких 56 викладено кирилицею, 181 латиницею і відображає широке опрацювання дисертантом даних літератури.

В додатках наведений перелік актів впровадження результатів роботи, список праць за темою дисертації, їх оприлюднення на наукових форумах різного рівня.

Оцінюючи роботу в цілому, слід відзначити, що Юхимчук А.В. проявила себе як зрілий науковець, який глибоко знає досліджувану проблему, вірно оцінює отримані результати, належними чином аналізує їх і надає науково обґрунтовані висновки. Це сприятиме подальшому розвитку наукового напрямку, який є предметом виконаного дослідження.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Наукові результати роботи, що викладені в дисертації та наукових публікаціях Юхимчук А.В., можуть бути використані в лекційних курсах з фармакології, клінічної фармакології вищих навчальних закладів медико-біологічного профілю, у наукових лабораторіях, у практичній роботі лікарів.

На основі результатів дослідження авторки можна виділити основний напрямок їх практичного втілення. Експериментально обґрунтовані на тлі холодової травми вплив статевих гормонів в формуванні гендерних відмінностей та фармакодинамічний профіль глюкозамінугідрохлориду можуть бути екстрапольовані в практику та враховуватись в клінічних умовах при виборі засобу фармакокорекції та персоніфікації фармакотерапії. Перспективною та доцільною є подальша розробка (разом з клінічними медиками) методології дозового режиму використання фригопротекторних

засобів залежно від типа та рівня насиченості організму пацієнта статевими гормонами.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації немає.

1. У дисертації трапляються поодинокі мовні та технічні помилки: (наприклад, у джерелі літератури № 155 неточно вказано прізвище автора – Місюрьовата С.В. замість Місюрьова С.В.).

2. В огляді літератури наведено досить повний перелік лікарських препаратів різних груп, що мають захисні властивості за впливу низьких температур. Проте НПЗП як фригопротектори розглянуто дещо узагальнено, хоча останнім часом з'явилися публікації про неоднакову ефективність окремих засобів зазначеної групи за гострої холодової травми.

3. Таблиця 1.1. має досить великий обсяг (декілька сторінок). Її можна було би винести в додатки.

Ці зауваження не мають принципового характеру і не зменшують наукової та практичної цінності даної роботи.

В якості наукової дискусії хотілось би почути думку автора з наступних питань:

1. В вашій роботі показано наявність статевих відмінностей у захисній дії одного з представників групи фригопротекторів – глюкозаміну. А чи існують такі відмінності в дії інших представників цього класу лікарських засобів?
2. Вами показано, що за умов холодового ураження організму значно страждає мікроциркуляція органів, причому ці негативні зсуви відбуваються у секс-специфічний спосіб. Як це можна пояснити?

10. Дані щодо відсутності порушень академічної доброчесності

На підставі фахового аналізу тексту, в т.ч. кількісних даних

дисертації і наукових праць здобувачки, публікацій інших авторів за близькою тематикою не виявлено ознак академічного плагіату або самоплагіату, фабрикації або фальсифікації. З використанням on-line сервісу Anti-Plagiarism v-15.257, рівень оригінальності становить 89,68 %. Сумнівів у наукових досягненнях А.В. Юхимчук немає, порушення академічної доброчесності відсутні.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Юхимчук Алли Володимирівни на тему: «Статеві відмінності реовазотропної дії глюкозамінугідрохлориду за умов гострої холодової травми (експериментальне дослідження)», подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійно виконаною, завершеною роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності є суттєвими для медичної науки і практики. Вона характеризується значним рівнем новизни отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, високим рівнем узагальнень і висновків, а також технічним оформленням роботи. Отримані результати вирішують важливе науково-прикладне завдання медицини та експериментально обґрунтовують нові підходи до фригопротекції на основі дослідження статевих особливостей судинних і реологічних порушень за гострої холодової травми та на тлі корекції глюкозамінугідрохлоридом.

За актуальністю теми дисертації, обґрунтованістю вибору методів наукових досліджень, рівнем їх виконання, науковою новизною отриманих результатів, їхньою достовірністю повнотою викладу в наукових публікаціях і оприлюдненні науковій громадськості в матеріалах наукових форумів, теоретичним і практичним значенням основних положень, аргументованістю висновків робота цілком відповідає «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження

ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», №44 від 12.01.2022 р. (із змінами і доповненнями, внесеними постановами Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 року № 502 та від 3 травня 2024 року №507), а її авторка, Юхимчук Алла Володимирівна, заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

**доктор медичних наук, професор,
завідуюча кафедрою анестезіології,
інтенсивної терапії та медицини
невідкладних станів ФПО
Дніпровського державного медичного
університету**

Ольга КРАВЕЦЬ