

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. Ректора ЗВО

Вінницького національного

медичного університету ім. М.І. Пирогова

д.мед.н., професор

Юрій ШЕВЧУК

«09»

2024 р.

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Юхимчук Алли Володимирівни на тему: «Статеві відмінності реовазотропної дії глюкозаміну гідрохлориду за умов гострої холодової травми (експериментальне дослідження)», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Комісія створена на засіданні кафедри фармакології, протокол № 9 від 07.05.2024 у складі завідувача кафедри медичної та біологічної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, д.мед.н., проф. Мельника А.В. (голова) та рецензентів – професора ЗВО кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, д.мед.н., Назарчука О.А та доцента ЗВО кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, к.мед.н., Тарана І.В., проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, аспірантом кафедри фармакології Юхимчук Аллою Володимирівною освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з текстом дисертації, опублікованими науковими статтями та тезами за темою дисертації, висновками комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол №10 від 02.12.2021 та протокол №2 від 31.01.2024 р.), а також заслухала доповідь здобувача у вигляді публічної презентації дисертаційної роботи на розширеному засіданні кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова та відповіді здобувача на запитання учасників наукового зібрання.

Актуальність обраної теми дисертації.

Стать вважається однією з індивідуальних детермінант способу життя здоров'я та є незалежним фактором ризику (таким як вік, етнічна приналежність та супутні захворювання) для кількох захворювань. Відомо, що статеві та гендерні відмінності мають значний вплив на патофізіологію, клінічний початок і лікування багатьох захворювань. Гендерна медицина забезпечує найбільш прийнятний доступний терапевтичний підхід для обох статей, зокрема, встановлюючи персоналізоване/цільове лікування. В клінічній практиці постійно доводиться зустрічатись з статевими відмінностями, які поряд з генетичним поліморфізмом є провідними причинами в формуванні індивідуальної варіабельності у фармакологічній відповіді на лікарські засоби і можуть вести до зниження терапевтичного ефекту, виникнення побічних ефектів і токсичності. Статеві чинники формують відповідь на дію лікарських засобів. Роль статевих чинників відіграє неабияку роль у проявах небажаної дії ліків.

Важливою проблемою сьогодення є холодова травма. Вона залишається однією з найскладніших і актуальних проблем медицини невідкладної допомоги. Ушкодження організму низькими температурами зустрічаються практично у всіх частинах нашої планети. 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, безхатками, людьми з психічними розладами, а також такими, що зловживають наркотиками та алкоголем. На сьогодні залишається багато невивчених чинників, які можуть впливати на стійкість до холоду. До них можна віднести вік та стать. Згідно більшості даних літератури, відмороження більшою мірою превалюють у чоловічої статі, частіше у чоловіків старшого віку, однак, подекуди в літературі можна відмітити роботи, в яких зазначається, що випадки відморожень у жінок спостерігали частіше, ніж у чоловіків. Такі контраверсійні дані щодо статевої детермінації цієї патології обґрунтовують доцільність поглиблених досліджень розвитку холодової травми

у особин чоловічої та жіночої статі, а також необхідність встановлення механізмів, які лежать в основі цих відмінностей.

В лікуванні холодової травми використовують широке коло лікарських засобів різних фармакологічних груп. Згідно експериментальних досліджень, найбільшу ефективність показав препарат глюкозаміну гідрохлорид. Його фригопротекторна активність доведена як в експерименті, так і в клінічних умовах, і забезпечується комплексним механізмом його дії, який цілком співставляється із патогенезом як загального, так і локального охолодження. Однак натеper відсутні дані щодо статевих відмінностей дії цього препарату в експерименті та в умовах клініки, і, зокрема, за умов холодової травми, що свідчить про доцільність наукового пошуку в цьому напрямку. Нез'ясованими залишаються питання впливу статевих гормонів на прояви статево-детермінованих уражень за холодової травми.

Тому, дисертаційна робота **Юхимчук Алли Володимирівни, яка присвячена вивченню статевих відмінностей реовазотропної дії глюкозаміну гідрохлориду за умов гострої холодової травми є своєчасною та актуальною, а її мета спрямована на експериментальне обґрунтування нових підходів до фригопротекції на основі дослідження статевих особливостей судинних і реологічних порушень за гострої холодової травми та на тлі корекції глюкозаміном гідрохлоридом. Для реалізації обраної мети автором сформульовано та вирішено 4 наукових завдання, які відповідають темі та меті дисертаційного дослідження.**

Ступінь обґрунтованості положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота викладення в опублікованих працях.

Робота в цілому подана як цілісне закінчене наукове дослідження, присвячене дослідженню статевих особливостей судинних і реологічних порушень за гострої холодової травми та їх корекції глюкозаміном гідрохлоридом та обґрунтуванню нових підходів до фригопротекції.

Дисертантка провела інформаційно-патентний пошук, опрацювала сучасні джерела наукової літератури та визначила основні завдання, вирішення яких було необхідним для досягнення мети дослідження. Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-практичному рівні і базується на достатній для вирішення поставлених завдань кількості фармакологічних, біохімічних, імуноферментних, електрофізіологічних та морфологічних досліджень.

Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватними поставленим завданням. У відповідності до завдань дослідження було виконано фармакологічні (моделювання гострої холодової травми, оваріектомія та орхідектомія щурів та мишей); біохімічні (визначення вмісту нітроген монооксиду, гідроген сульфід, активності супероксиддисмутази (СОД) та НАДФН-оксидази); гемостазіологічні (АДФ-індукована агрегація тромбоцитів, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), рівень інгібітору активатору плазміногену 1 (ПАІ-1)); імунобіохімічні (вміст естрадіолу та тестостерону, ендотеліну-1, адгезивної молекули судинних клітин-1, інтерлейкіну ІЛ-1 β); електрофізіологічні (визначення коефіцієнта мікроциркуляції, скоротливості кільцевих фрагментів судин); морфологічні; статистичні (методи дескрипційної статистики). Назва дисертації відповідає її змісту. Основні наукові положення та висновки, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень.

Наукові положення базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Аналіз первинної документації дисертантки та використаних методів дослідження і коректної статистичної обробки матеріалу у ліцензованому статистичному програмному забезпеченні дозволяє дійти висновку щодо достовірності отриманих результатів і висновків. Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми.

На основі проведених досліджень вперше проведено детальне вивчення статевих відмінностей судинної відповіді організму на гостре загальне охолодження, оцінено роль гонадальних гормонів у реалізації цих відмінностей та вивчено стать-специфічні особливості фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду в мишей та щурів за умов гострої холодової травми.

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

Дістало 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 (вушних раковин, задніх кінцівок та хвоста 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. Кастрація тварин супроводжувалась змінами стать-специфічного вектора реологічних та мікроциркуляторних порушень: у самців ступінь змін на тлі холодового чинника були вірогідно меншими ніж у самок. Профілактичне введення глюкозаміну гідрохлориду протидіяло порушенням в системах мікроциркуляції та згортанні крові, спричинених ГХТ у тварин обох статей, більшою мірою в тварин чоловічої статі.

Поглиблено знання про біохімічні порушення за ГХТ у тварин різної статі та механізми фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду. ГХТ 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 ГХТ виявляє 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 (дистрофічні зміни в епідермісі, дермі та нервових волокнах, порушення мікрогемодинаміки ішемічного характеру, еритро- та лейкостаз, мікротромбози, периваскулярний набряк, ознаки ендотеліальної дисфункції), що були більш виразними в самців тварин порівняно з самками. Глюкозамін гідрохлорид за профілактично-лікувального застосування зменшував прояви патологічних змін морфоструктури шкіри у тварин обох статей, більшою мірою в самців.

Публікації за темою дисертації з особистим внеском здобувача.

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць. Серед них 5 статей опубліковано в наукових фахових журналах (1 входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science), 4 статті в фахових наукових періодичних виданнях України у галузі медичних наук, зареєстрованих у ДАК МОН України, 4 тез доповідей на наукових форумах.

Безпосередній особистий внесок здобувача до наукових публікацій є наступним:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Волощук, Н. І. & Юхимчук, А. В. (2023). Статеві особливості виживання тварин за гострої холодової травми та корекції глюкозаміну гідрохлоридом. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 17(4), 248-254. <https://doi.org/10.33250/17.04.248>. (Фахове видання України). (Дисертанту належить аналіз літературних джерел, виконання експериментів, статистична

обробку отриманих даних, участь в аналізі результатів і формулюванні висновків).

2. Юхимчук, А. В. & Волощук, Н. І. (2023). Вплив глюкозаміну на коагуляційний та агрегатний гемостаз у самців та самок щурів за гострої холодової травми. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 16(34), 1024-1035. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-16\(34\)-1024-1035](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-16(34)-1024-1035). **(Фахове видання України)**. (Дисертантка здійснювала постановку експеримента, обробку та опис одержаних даних, підготовку статті до друку).

3. Yuhimchuk, A. V., Voloshchuk, N. I., Shtrygol' S. Yu., Nefodov, O. O., Piliponova, V. V., Oliinyk, Yu., Tepla, A. M. & Nefodova, O. O. (2023). Vascular mechanisms in the formation of gender differences in the protective effect of glucosamine in experimental cold injury. *World of Medicine and Biology*, 4, 243-247. DOI:10.26724/2079-8334-2023-4-86-243-247. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Web of Science)** (Дисертантці належить моделювання експериментальної патології, статистична обробка отриманих результатів, формулювання висновків та підготовка статті до друку).

4. Волощук, Н. І., Юхимчук, А. В. & Штриголь, С. Ю. (2023). Морфологічні зміни шкіри самців та самок щурів на тлі гострої холодової травми та корекції глюкозаміну гідрохлоридом. *Морфологія*, 17(4), 6-13. <https://morphology.dmu.ua/pro-zurnal/arhiv/2023-vol-17-4>. **(Фахове видання України)**. (Дисертатка виконала аналіз наукових досліджень по темі, експериментальні дослідження, їх узагальнення, оформлення та підготовку статті до друку).

5. Волощук, Н. І., & Юхимчук, А. В. (2023). Статевий диморфізм змін мікроциркуляції шкіри щурів на тлі гострої холодової травми. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. Експериментальна медицина*, 4(98), 21-27. <https://doi.org/10.25040/ecpb2023.04.021>. **(Фахове видання України)**. (Дисертантці належить аналіз наукових досліджень з

обраної тематики статті, експериментальне моделювання патологічного стану та його корекція, забір матеріалу для дослідження, участь в підготовці мікропрепаратів, оформлення та підготовка статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Юхимчук, А. В. & Цигалко, К. Д. (2021). Статеві чинники розвитку експериментальної гострої холодової травми та захисної дії глюкозаміну. *Матеріали XIX науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку -2021»*, м. Вінниця, 15-17 квітня 2021 р., (с. 545-546) (Дисертантка провела експериментальні дослідження та їх обробку, оформлення тез виконано у співавторстві).

2. Юхимчук, А. В. & Волощук Н. І. (2021). Вплив глюкозаміну гідрохлориду на стан периферичного кровообігу після гострої холодової травми у самців та самок щурів. *Матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину»*, м. Вінниця, ТОВ «Твори», 12-13 листопада 2021 р., (с. 238-240). (Дисертантці належить участь в експерименті, написання фрагментів тексту, оформлення тез виконано у співавторстві).

3. Юхимчук, А. В. (2022). Статеві відмінності продукції нітроген монооксиду та гідроген сульфїду у інтактних щурів. *Збірник тез доповідей 82 Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2022»*, м. Запоріжжя, 17 травня 2022 р.,(с. 74-75).

4. Юхимчук, А. В., Волощук. Н. І. & Штриголь, С. Ю. (2023). Вплив глюкозаміну на стан системи згортання крові у самців та самок щурів за гострої холодової травми. *Матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Клінічна фармакологія сьогодні: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності»*, м. Вінниця, 9-10 листопада 2023 р., (с. 170-172) (Дисертантка виконала підбір матеріалу,

аналіз літературних джерел, написання фрагментів тексту, оформлення тез виконано у співавторстві).

Основні положення дисертації оприлюднені на: XIX науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку -2021» (м. Вінниця, 15-17 квітня 2021 р.); XI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (м. Вінниця, 12-13 листопада 2021 р.), 82 Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2022» (м. Запоріжжя, 17 травня 2022 р.); XII Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Клінічна фармакологія сьогодення: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності» (м. Вінниця, 9-10 листопада 2023 р.).

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Робота виконана 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). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Наукова ідея дослідження, основні напрямки експериментів та оцінка отриманих результатів виконані у співпраці з Національним фармацевтичним університетом (договір про співробітництво від 08.02.2021 року).

Результати дослідження розширюють уявлення про фармакодинаміку глюкозаміну гідрохлориду в особин чоловічої та жіночої статі та доповнюють фармакологічне досє цього препарату. Детальне дослідження ролі гонадальних гормонів у формуванні статевих відмінностей та реалізації фригопротекції дає змогу прогнозувати ефективність фармакотерапії ГХТ зазначеним лікарським засобом у осіб різної статі. Отримані дані дають теоретичні підстави для розробки рекомендації щодо персоніфікованого лікування холодкових травм в

клінічних умовах. Результати дослідження впроваджені у науково-педагогічний процес кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені 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.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і основних положень дисертації.

Дисертація викладена на 175 сторінках друкованого тексту (основна текстова частина – 137 сторінок) і включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 2 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення одержаних результатів, висновки, список використаних літературних джерел, що містить 237 найменування (56 кирилицею, 181 латиницею), додатки. Робота ілюстрована 32 рисунками та 18 таблицями.

На початку дисертації наведений «Перелік умовних позначень, скорочень і термінів», який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації.

Дисертаційна робота написана авторкою із використанням зрозумілих формулювань та логічних заключень. В дисертації обґрунтовано актуальність теми, висвітлені мета, завдання роботи, її наукова новизна та практичне значення.

У «Вступі» дисертації автор переконливо доводить актуальність теми, завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами, визначені конкретні завдання дослідження, дана характеристика об'єкту та предмету дослідження. Представлені відомості про наукову новизну роботи, практичне значення,

апробацію матеріалів дисертації на наукових та науково-практичних конференціях і конгресах, впровадження їх в практику закладів освіти тощо.

Огляд літератури побудований на аналізі великої кількості сучасних джерел інформації і свідчить про вміння дисертанта працювати з літературою, добре володіння ним методами аналізу та синтезу наукової інформації, що присвячена з'ясуванню статевих відмінностей в поширеності та лікуванні патологічних станів та холодової травми. Автор детально виклала сучасні погляди на патогенез холодової травми та підходи до її лікування. Окрему увагу приділено глюкозаміну гідрохлориду в аспекті його застосування в якості фригопротекторного засобу. Цей розділ викладено на 23 сторінках машинопису, в кінці якого зроблені акценти та дискусійні та невирішені питання, обґрунтовано доцільність даного дисертаційного дослідження.

У розділі **«Матеріали та методи дослідження»** детально наведені характеристика експериментальних тварин; засвідчена відповідність дослідження біоетичним та морально-правовим нормам; описані методики моделювання гострої холодової травми, а також детально представлені основні методи, які були використані авторкою в роботі – фармакологічні, біохімічні, електрофізіологічні, імуноферментні, морфологічні та статистичні. Розділ вміщує 14 сторінок.

Основні результати дисертаційного дослідження наведені у 3 та 4 розділах дисертації. Саме в них Юхимчук А.В. характеризує особливості статевих відмінностей судинної відповіді організму на гостре загальне охолодження, оцінено роль гонадальних гормонів у реалізації цих відмінностей та вивчено стать-специфічні особливості фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду в мишей та щурів за умов ГХТ.

Всі розділи власних досліджень закінчуються стислими інформативними резюме, які додатково підкреслюють важливість та новизну одержаних результатів.

Розділ 3 «Дослідження ролі статі та різного рівня насиченості організму статевими гормонами в чутливості організму тварин до гострого

загального охолодження» викладений на 34 сторінках, містить 7 підрозділів. В ньому дисертантка показує, що за умов гострої холодової травми самці статевозрілих мишей були більш вразливими до впливу холодового фактора, ніж самки. Середній показник тривалості життя тварин чоловічої статі був на 38,1 % меншим, аніж жіночої ($p < 0,05$). Гонадектомія самців підвищувала, а гонадектомія самок – навпаки, зменшувала тривалість життя тварин в умовах ГЗО на 27,5 %, а кастрація самок – зменшувала його на 10,5 % ($p < 0,05$). Встановлено, що важливим патогенетичним чинником ураження організму є зміни мікроциркуляції та реологічних властивостей крові. За ступенем виразності судинних порушень за ГХТ органи-мішені можна розташувати в такому порядку задні кінцівки > вушні раковини > хвіст. У самців коефіцієнт мікроциркуляції нижніх кінцівок, вушних раковин та хвоста зменшились на 72,2, 55,3 та 35,1 %, порівняно з таким показником до ГХТ ($p < 0,05$), натомість у самок – на 66,5, 44,3 та 18,6 % ($p < 0,05$). У кастрованих самців показник мікроциркуляції хвоста, задніх кінцівок та вушної раковини на тлі ГХТ знижувався на 25,4, 66,4 та 40,7 %, відповідно ($p < 0,05$), натомість у тварин протилежної статі – на 32,5, 78,8 та 47,4 %, відповідно ($p < 0,05$). Поряд з цим, ГХТ викликає статистичне зростання показників зовнішнього та внутрішньосудинного коагуляційного гемостазу, а також спонтанну та АДФ-стимульовану агрегацію тромбоцитів, що свідчить про активацію тромбоутворення та підвищення ризику розвитку ДВЗ синдрому, в більшій мірі у самців щурів. Молекулярні механізми судинних порушень за ГХТ характеризуються розвитком ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу та запалення. Ці порушення були більш вираженими у самців тварин. Кастрація тварин змінювала вектор статевих відмінностей гемостазіологічних та біохімічних показників за ГХТ. Отримані клінічні та біохімічні результати підтверджені патоморфологічними змінами, які свідчать, що вплив холодового чинника на стан шкіри у тварин характеризується значними дистрофічними змінами в епідермісі, дермі та нервових волокнах, вираженим набряком та

розшаруванням дерми, дилатацією та мікротромбозами судин, порушенням структури судинного ендотелію. Дані зміни переважали у тварин чоловічої статі, в той час як у самок патологічні зміни були значно меншими. Ступінь виразності морфологічних змін у кастрованих тварин викликає зміну вектора статевих відмінностей в пошкоджуючій дії ГХТ.

Розділ ілюстрований 11 таблицями та 14 рисунками, які відображають статистичну значущість одержаних результатів.

Розділі 4 «Дослідження захисної дії глюкозаміну гідрохлориду у тварин різної статі за умов гострої холодової травми», 25 сторінок, 6 підрозділів. Цей розділ є важливою частиною роботи та містить результати ретельного аналізу впливу глюкозаміну гідрохлориду на основні досліджувані показники у тварин різної статі за експериментальної гострої холодової травми.

Встановлено, що цей засіб статистично вірогідно подовжував тривалість життя за гострого загального охолодження у тварин обох статей, однак його захисна дія була більш виразною в самців. Статеві відмінності у виживаності тварин за ГХТ на тлі дії глюкозаміну гідрохлориду нівелювались. Судинні ефекти аміноцукру проявлялись у вірогідному зростанні кровопостачання та скоротливої здатності хвостових артерій у шурів обох статей, більшою мірою в самців: показники мікроциркуляції задніх кінцівок, вушних раковин та хвоста в самців порівняно з нелікованими тваринами збільшувалися на 60,4, 40,1 та 30,9 %, тоді як у самок – на 36,2, 6,50 та 20,7 % відповідно ($p < 0,05$), а ступінь ацетилхолін-ініційованого розслаблення фрагментів хвостових артерій самців коливався в межах 12,8-78,0 % проти 10,9-73,2 % у нелікованих тварин, тоді як у самок – в діапазоні 17,1-86,4 %, проти 15,2-83,3 % у нелікованих тварин.

Профілактичне введення в дозі 50 мг/кг внутрішньошлунково глюкозаміну гідрохлориду протидіяло порушенням згортальної системи крові, спричинених гострою холодовою травмою у тварин обох статей, більшою мірою в тварин чоловічої статі. Поряд з цим глюкозамін гідрохлорид нормалізував показники агрегації тромбоцитів у тварин обох статей (ступінь підвищення показників спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у самців та самок

відрізнялась від такої у тварин контрольної групи однаковою мірою – на 24 % та 11-13 % ($p < 0,05$). Паттерн статевої різниці між тваринами (переважання процесів агрегації у самців) за даних умов експерименту зберігався, однак різниця не сягала статистично вірогідних значень.

Молекулярні механізми захисної дії глюкозаміну гідрохлориду включають антиоксидантну, ендотеліопротекторну та протизапальну активності з переважанням в особин чоловічої статі: вміст H_2S , NO та активність СОД у них порівняно з нелікованими тваринами вірогідно зростали на 22,8, 22,6 та 26,0 %, відповідно (проти 12,1, 14,8 та 12,3 % у самок, $p < 0,05$), а рівень sVCAM, IL-1 β та активність НАДФН-оксидази – навпаки, були меншими відповідно на 15,7, 46,9 та 11,4 % (проти 11,0, 22,2 та 12,3 % у самок, $p < 0,05$) щодо контролю. Статеві відмінності зазначених параметрів залишаються, однак різниця в показниках між тваринами різної статі зменшується. Ці результати співпадають із позитивними змінами шкіри хвоста тварин обох статей, яким відтворювали ГХТ після введення глюкозаміну.

Даний розділ роботи містить 2 таблиці та 16 рисунків, які ілюструють вирішення поставлених автором наукових завдань і засвідчують статистичну значущість одержаних результатів.

У розділі «**Аналіз і узагальнення результатів дослідження**» Юхимчук А.В. підсумовує результати дослідження і проводить порівняльну оцінку з сучасною науковою інформацією з проблеми, детально обговорює виявлені закономірності, акцентує увагу на дискусійних питаннях і логічно підводить до висновків. Цей розділ дає вичерпне уявлення про методологічні підходи, характер і результати досліджень, проведених дисертанткою

Основні результати роботи сформульовані автором у 5 **висновках**, які є конкретними, зроблені на основі фактичного матеріалу і базуються на цифрових даних, містять відповіді на поставлені задачі дослідження.

Первинна документація дисертаційної роботи представлена в повному об'ємі і повністю відповідає змісту дисертаційного дослідження. Перевірка первинної документації показала повну вірогідність усіх первинних документів.

Під час перевірки узагальнених даних з фактичним матеріалом виявлена їх повна відповідність.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр медичного та фармацевтичного профілю вищих навчальних закладів та наукових лабораторій, що займаються гендерною фармакологією, а також розробляють та вивчають засоби з фригопротекторною активністю.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Автор не порушувала принципів академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації Юхимчук А.В. на тему: «Статеві відмінності реовазотропної дії глюкозаміну гідрохлориду за умов гострої холодової травми (експериментальне дослідження)» було перевірено на плагіат програмним засобом «StrikePlagiarism». Рівень оригінальності становить 89,68 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадиння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

Результати обговорення презентації на засіданні кафедри (структурного підрозділу).

За результатами обговорення презентації на засіданні кафедри слід відзначити, що дисертантка володіє матеріалами дисертаційного дослідження, відповідає на запитання пов'язані із дисертаційною роботою, дотримується таймінгу доповіді, інформація представлена у доповіді відповідає матеріалам дисертаційного дослідження.

ВИСНОВОК

Дисертація **Юхимчук Алли Володимирівни** на тему: **«Статеві відмінності реовазотропної дії глюкозаміну гідрохлориду за умов гострої холодової травми (експериментальне дослідження)»**, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною кваліфікаційною науковою працею, в якій наведені нові науково-обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення актуального наукового завдання, яке полягає в експериментальному обґрунтуванні нових підходів до фригопротекції на основі дослідження статевих особливостей судинних і гемореологічних порушень за гострої холодової травми (ГХТ) та на тлі корекції глюкозаміном гідрохлоридом.

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають вагоме значення для сучасної науки та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повною мірою 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 відповідно з Постановами КМ України від 21 березня 2022 р. №341, від 19 травня 2023 р. №502 та від 3 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту дисертації з метою присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Висновок підготовано за результатами фахового семінару, який відбувся 09 травня 2024 року на кафедрі фармакології на платформі Google Meet за участю фахівців кафедр патологічної фізіології, медичної та біологічної хімії,

мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Головуючий на засіданні кафедри
фармакології**

д.мед.н., професор,
завідувач кафедри
медичної та біологічної хімії
ВНМУ ім. М.І. Пирогова



Андрій МЕЛЬНИК

09.05.2024 р.

