ВІДГУК

на дисертаційну роботу Бондарева Євгена Вікторовича : «Експериментальне обґрунтування оптимізації профілактики та лікування холодової травми засобами метаболітотропної та протизапальної дії», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, 22 – охорона здоров'я

Актуальність обраної теми дисертації

Незважаючи на умовно-континентальний клімат України та тенденцію до глобального потепління, питання лікування відморожень не може бути закритим, про що свідчать статистичні факти і присутність провокуючих та сприяючих факторів. Холодова травма (ХТ) є одним з видів термічних уражень, яка відрізняється від опіків сезонністю, патогенезом, клінічними проявами, діагностикою, середньою тривалістю лікування (приблизно в 2 рази більше, ніж лікування опіків). Маловтішними є й наслідки перенесеної травми, навіть в результаті лікування – інвалідність при відмороженнях становить 20% -48%, а при глибоких ураженнях 70% - 94%. Відмороження розвивається частіше в дистальних верхніх та нижніх кінцівках, що й призводить до ампутації та інвалідизації. Серед наслідків холодової травми можливо також вказати – ішемічні контрактури суглобів пальців, облітеруючий ендартеріїт, артрит, остеопороз, неврити, хронічний остеомієліт.

В арміях, які ведуть бойові дії, втрати від відморожень складають від 2 до 25% санітарних втрат. Однак і в мирних обставинах присутні несприятливі соціально-економічні фактори, які виступають в якості умов для розвитку холодової травми і летальності, зокрема у осіб без певного місця проживання та осіб, що зловживають алкоголем.

А посилюється все ще матеріальним чинником, тому що вартість лікування відморожень і наслідків ХТ перевищує в 3 рази вартість лікування

загальнохірургічних хворих. Так, 75% смертей після холодового впливу описані у людей з хронічним алкоголізмом.

Також вплив низьких температур провокує розвиток професійних захворювань, наприклад, у будівельників, нафтовиків, шахтарів, рибалок, сільськогосподарських робітників, працівників холодокомбінатів.

Відмінною особливістю відморожень є убогість клінічних проявів в ранніх періодах травми, що ускладнює роботу лікаря як при діагностиці, так і при виборі тактики лікування.

Таким чином, своєчасне надання комплексної поетапної медикаментозної допомоги при відмороженнях є важливим завданням, рішення якої дозволить коригувати наслідки.

Як в дореактивний, так і в реактивний період розвитку відморожень патогенетично обумовлений прийом засобів, що поліпшують реологічні властивості крові і мікроциркуляцію, спазмолітики, антибактеріальні препарати. Однак, при холодовій травмі є необхідність в лікарських засобах, що впливають на процеси теплопродукції і підвищують резистентність організму до впливу низьких температур, - фригопротекторах. На сьогоднішній день до них відносяться представники різних фармакологічних груп - актопротектори, нестероїдні протизапальні засоби, транквілізатори, похідні янтарної кислоти, сіднокарб. Ці препарати не завжди достатньо ефективні і мають серйозні побічні ефекти, більшість з них відсутні на ринку України. Цим виправдовується вибір для досліджень в якості потенційних фригопротекторів глюкозаміну гідрохлориду (Г г/х), який володіє полівалентної активністю - протизапальною, анальгетичною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною, гістопротекторною; він є біологічно активною речовиною і дозволений до медичного застосування в Україні.

З огляду на вищезазначене, тема дисертаційної роботи Бондарева Є.В. є своєчасною та актуальною, має теоретичну цінність і практичну значущість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертацію виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ МОЗ України у рамках тем «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці» (номер держреєстрації 0103U000478, 2003–2013 рр.) та «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956, 2014–2023 рр.).

Обсяг та структура дисертації

Дисертаційна робота Є.В.Бондарева має загальноприйняту структуру і складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, 11 розділів (огляд літератури із 5 підрозділами, матеріали і методи дослідження, 9 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів), висновків, списку використаних джерел, додатків. Анотації оформлено згідно до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Обсяг основного тексту дисертації складає 362 сторінок. Робота проілюстрована 45 таблицями, 70 рисунками. Список використаних джерел містить 579 найменувань, з них 390 кирилицею та 189 латиницею. Таким чином, структура та обсяг рукопису відповідають вимогам до докторських дисертацій.

Основний зміст дисертації та його оцінка

Наведені у ***вступі*** дані обґрунтовують актуальність обраної теми із залученням сучасних даних наукової літератури, містять чітке формулювання мети та 9 завдань дослідження, а також об'єкта і предмета дослідження, коротко висвітлюють методи дослідження, характеризують наукову новизну і практичну значущість його результатів. Представлено дані щодо апробації результатів дослідження та публікацій, у яких вони висвітлені, а також щодо особистого внеску автора.

Огляд літератури складається з п'яти підрозділів, ґрунтується на сучасних наукових даних, висвітлює основні проблеми, пов'язані з тематикою дисертаційної роботи. У *першому підрозділі* автором описані етіологія і патогенез загального охолодження і відморожень, представлена характеристика видів відмороження та фактори, що їм сприяють, особливості клінічного перебігу холодової травми з урахуванням дореактивного та реактивного періоду.

Другий підрозділ присвячено класифікації холодових травм і відморожень з досить докладним описом клінічних симптомів різних ступенів місцевої холодової травми і загального охолодження.

У *третьому підрозділі* дисертантом узагальнено дані щодо основних принципів патогенетичної терапії, яка націлена перш за все на швидку і раціональну допомогу, а саме на нормалізацію температури тіла, відновлення кровообігу та гемореологічних показників. Тут же обговорюються несприятливі наслідки обморожень.

Четвертий підрозділ надає інформацію відносно нової групи лікарських препаратів з різним механізмом фармакологічної активності, об'єднаних ефективністю при профілактиці та лікуванні відморожень і загального охолодження, - фригопротектори. Проведено аналіз сучасного ринку лікарських засобів з фригопротекторною активністю, результати якого систематизовано у вигляді таблиці.

П'ятий підрозділ дисертант присвятив знайомству з перспективним фригопротекторним засобом - Г г/х. Тут представлені порівняльна характеристика різних солей аміноцукру, роль глюкозаміну в метаболічних процесах в організмі. Проаналізувавши численні джерела літератури, автор робить висновки, що глюкозамін, володіючи комплексом фармакологічних ефектів (а саме, антиоксидантним, протизапальним, аналгетичним, хондропротекторним, регенеративним, гастро-, гепато-, кардіо-, нефро-, офтальмопротекторним, антитоксичним, антистресовим), може розглядатися як потенційний фригопротектор.

Огляд написано доволі аналітично, з дотриманням вимог наукового стилю мовлення.

Розділ 2 «Матеріали та методи досліджень» містить докладні дані щодо використаних у роботі фармакологічних, біохімічних, гематологічних, імунобіохімічних, гістологічних, психологічних та статистичних методів. Їх спектр є широким, методи є сучасними, а їх обрання є коректним в плані вирішення конкретних завдань дослідження, що загалом підтверджує його сучасний методологічний рівень. Обрані методи дослідження включено до методичних рекомендацій «Холодова травма: до клінічне вивчення лікарських препаратів з фригопротекторними властивостями». Схема дизайну дослідження надає наочне уявлення щодо об'єму і послідовності експериментальної роботи.

Для досліджень автором були відібрані потенційно активні засоби, такі як Г г/х, глюкозаміну сульфат, дієтична добавка, яка містить глюкозамін, ацетилсаліцилова кислота (АСК), аскорбінова кислота, корвитин, ліпін і Ліпофлавон, Актопротектори бемітил і адаптогени - комплексний препарат «Полентар» і екстракт родіоли.

Є відомості про дотримання принципів Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради ЄС «Про захист тварин, що використовуються з науковою метою» (Брюссель, 2010), та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), що засвідчено висновком комісії з біоетики Національного фармацевтичного університету МОЗ України (протоколи № 3 від 15.03.2017 р.).

Дані оброблено параметричними та непараметричними методами статистики, які можна вважати традиційними для експериментальної фармакології, обрання методів відповідає особливостям роботи та характеру отриманих даних.

Багато лікарських препаратів мають здатність впливати на процеси терморегуляції і підвищувати адаптаційні можливості організму по відношенню до холодових впливів. Цим пояснюється те, що **третій розділ** роботи присвячений скринінговим дослідженням представників різних фармакологічних груп, як потенційних фригопротекторів. Це синтетичні

субстанції, препарати рослинного походження, відомі лікарські засоби, а також біологічно активна добавка. Виражений вплив на тривалість життя тварин надали Г г/х, «Глюкозамін-С БХФЗ», АСК, ліпін, ліпофлавон. На жаль, в умовах експерименту не виявилося очікуваного фригопротекторного ефекту у адаптогенів засобів «Полентар» і екстракту родіоли рідкого. Автором показана велика стійкість до холоду у самок дослідних тварин, ніж у самців. Для подальших досліджень обрані Г г/х, «Глюкозамін-С БХФЗ», АСК.

В патогенезі холодової травми одним з найважливіших аспектів є розвиток стресової реакції, яка при тривалому впливі низьких температур призводить до стадії виснаження та загибелі організму. Результати досліджень стресспротекторної активності речовин-лідерів представлені в **четвертому розділі**. Після двогодинного перебування тварин при -18°С виявлені ознаки вираженої стрес-реакції - підвищення масового коефіцієнта наднирників, зниження масового коефіцієнта тимуса, утворення виразок в шлунку. Субстанція Г г/х і біологічно активна добавка досить швидко коригують ці зміни в той час як АСК посилювала гіперемію слизової шлунка й утворення виразок.

У п'ятому розділі обговорюються результати впливу Г г/х на деякі показники функціонування ЦНС в умовах відновлення після холодової травми. Досліджуваний препарат достовірно збільшує показники рухової, емоційної і фізичної активності тварин, перевершуючи дію етілтіобензімідазолу. Однак неясно чому автор взяв в якості препарату порівняння АСК, яка до того ж не виявила позитивного впливу на функціональний стан ЦНС і фізичну витривалість.

У шостому розділі наведено результати дослідження впливу гострої холодової травми на стан внутрішніх органів і шкіри, а також здатності препаратів коригувати ці зміни. Так, у відновному періоді після травми у тварин спостерігали збільшення діурезу і порушення концентраційної функції нирок (хоча і тенденционно), зниження систолічного, діастолічного і середнього артеріального тиску, брадікардія, морфологічно підтверджені ознаки відмороження першої, початку другого стадії. Найпомітніші позитивні

зміни в тканинах після травми описані для Г г/х, який, не впливаючи на інтенсивність катаболічних процессів, покращує функціональний стан нирок, проявляє позитивний інотропний ефект, попереджає розвиток структурно-дистрофічних змін і запалення в епідермісі. У цій частині роботи досліджувалися також АСК, ліпін і «Глюкозамін-С БХФЗ». Близьким за ефективністю до Г г/х виявився тільки «Глюкозамін-С БХФЗ».

Стан системи крові інтегрує різноманітні процеси в клітинах і тканинах організму при холодовій травмі й підтверджує запальну природу патологічного процесу. **Сьомий розділ** дисертації містить результати досліджень, які доводять вірогідність розвитку анемії при гострому загальному охолодженні, при цьому автор допускає, що ступінь змін в крові корелює з тяжкістю травматичної дії холоду. Також в умовах холодового стресу знижується час згортання крові, підвищується швидкість агрегації тромбоцитів. Достовірно Г г/х знижує ШОЕ, при АДФ і Адреналін-стимульованій агрегації зменшує ступінь і швидкість процесу. Таким чином, препарати Г г/х мають доказану протизапальну і антиагрегантну дію в умовах моделювання холодової травми.

Ймовірність отримати шкідливу дію низьких температур вище при тимчасовому зниженні чутливості до них, що спостерігається під впливом алкоголю. На жаль, це найбільш часта причина обморожень. Тому логічним є дослідження впливу Г г/х на розвиток алкогольної інтоксикації, в тому числі в умовах гострого охолодження. Цьому присвячений **розділ 8**. При різних шляхах введення Г г/х знижує тривалість сну і кількість тварин, які прийняли бокове положення, що говорить про антиалкогольну активності на рівні 68,1% (у препарата порівняння пирацетам всього 27,5%), тому і виживаність тварин при комбінації двох негативних впливів залишається на рівні показників холодової травми.

Неясно тільки, чому в цьому розділі автор знову повернувся до АСК в дозі 250мг/кг, яка ще на скринінговому етапі не показала необхідної ефективності, але не досліджував препарат порівняння - пірацетам в умовах алкогольно-холодової травми.

В умовах контактного відмороження під впливом 3-х хвилинного впливу дуже низької температури також розвивається змінення терморегуляції і погіршується функціональний стан всіх органів і систем, а додатково з'являються важкі ураження шкіри, що відповідає 3 ступеню відмороження. У **дев'ятому розділі** дисертант довів, що досліджувані препарати здатні нормалізувати температурні показники, а Г г/х також проявляє актопротекторну активність, покращує поведінкові реакції і гемореологічні характеристики. Найвища ранозагоювальна активність знову ж описана у Г г/х - його профілактичне введення прискорює загоєння ран, що гістологічно підтверджено у вигляді зменшення глибини некрозу тканини і ступеня вираженості розладів мікроциркуляції.

Вивченню специфічної фригопротекторной активності безумовного лідера – Г г/х присвячений **десятий розділ**. По-перше, препарат нормалізує концентрацію N-ацГА в печінці, нирках і сироватці крові, що ймовірно говорить про зменшення ступеня руйнівних процесів в клітинах при патології. Далі автором зафіксовано кореляційний зв'язок (метод Спірмана) між зміною температури тіла і показниками вуглеводного обміну. Виявляється, зниження температури тіла у тварин контрольної групи супроводжувалося глікогенолізом, гіперглікемією, а Г г/х, відновлюючи температуру, нормалізував і показники вуглеводного обміну. Можливо, це один з механізмів фригопротекторної активності Г г/х. Виявлено й інші позитивні аспекти в механізмі загальної фригопротекторної активності препарату. Так, нормалізація балансу між про- і протизапальними інтерлейкінами підтверджує протизапальну активність, зниження рівня кортизолу в крові - це прояв стреспротекторної активності, переривання процесів ПОЛ - ще один неспецифічний показник цитопротекторної дії. Цікаво, що Г г/х будучи безумовно метаботропним засобом, також модулює рецепторні процеси, зокрема в М-холінореактивних і альфа1-адренореактивних структурах, які також залучені в холодову рецепцію.

Холодова травма має сезонний характер і актуальна в несприятливих умовах. Тому в останньому розділі власних досліджень - **одинадцятому** - автор

описав профілактичну фригопротекторну дію біологічно активної добавки «Глюкозамін-С БХФЗ» на організм курсантів НАНГУ під час польових навчань в зимовий час. Не викликаючи змін в роботі серцево-судинної системи, препарат достовірно підвищує адаптивні здібності організму - покращує розумову працездатність, знижує ризик гострих респіраторних захворювань, зменшує приріст ШОЕ та підвищення температури тіла. Це стало підставою для рекомендацій до використання дієтичної добавки як фригопротектору.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» характеризується чітким, послідовним, логічним викладенням, гарною літературною мовою та науковим стилем викладення. У цьому розділі здійснено ґрунтовний аналіз результатів власних досліджень із залученням даних літератури та формуванням логічних взаємозв'язків. Дисертант вдало узагальнює та підсумовує отримані дані. Порівняльний аналіз основних компонентів фригопротекторної активності Г г/х та АСК автором систематизовані та представлені у вигляді таблиці. Це стало підґрунтям для обґрунтованих **висновків** (загальна кількість 10), які відповідають поставленій меті та завданням.

Список використаних джерел є повним, охоплює сучасні джерела та класичні роботи з фармакології, фізіології, клінічних аспектів, оформлення здійснено відповідно до діючих вимог щодо оформлення бібліографічних посилань.

Наукова новизна одержаних результатів

У дисертаційному дослідженні Бондарева Є.В. отримано нові дані щодо фригопротекторної дії Г г/х. Вперше теоретично й експериментально доказано наявність цитопротекторної, метаботропної, протизапальної активності в умовах впливу низьких температур, як локально так й на весь організм. Виявлено основні механізми фригопротекторної дії Г г/х.

Вперше у порівняльному дослідженні серед 13 потенційних фригопротекторів природного та синтетичного походження визначено, що 8 препаратів та субстанцій, а саме Г г/х, «Глюкозамін-С БХФЗ», АСК,

«Корвітин», «Ліпофлавон», «Ліпін», аскорбінова кислота, екстракт родіоли рідкий статистично значуще збільшують час життя тварин в умовах ГЗО и найбільш ефективним є Г г/х.

Встановлено, що Г г/х покращує стан ЦНС тварин у відновному періоді після ГЗО, виявляє позитивний вплив на поведінку, усуває тривожність, відновлює пам'ять, нормалізує м'язовий тонус та фізичну витривалість мишей. Профілактичне введення препаратів Г г/х позитивно впливає на гістоструктуру наднирників щурів із гострою ХТ.

Вперше виявлено вплив потенційних фригопротекторів на стан видільної функції нирок після ГЗО. На відміну від АСК та «Ліпіну», Г г/х нормалізує концентраційну функцію нирок та стан серцево-судинної системи, статистично значуще зменшує систолічний показник, що вказує на позитивну інотропну дію Г г/х, за якою він переважає інші фригопротектори, покращує гемореологічні показники, виявляє антиагрегантну дію.

Вперше встановлено, що Г г/х на моделі алкогольної інтоксикації незалежно від шляху введення чинить потужний алкопротекторний ефект, за яким у 2,5 разу перевищує пірацетам.

З'ясовано основні ланки механізмів фригопротекторної дії Г г/х на моделях загальної та локальної ХТ. Виявлено, що Г г/х сприяє нормалізації вмісту N-ацГА в печінці, нирках та сироватці крові. Вперше показано, що за ХТ на тлі Г г/х максимально наближаються до норми показники вуглеводного обміну та кореляційні зв'язки між ними та температурою тіла, в той час як під дією АСК спостерігається лише тенденція до відновлення цих показників. Встановлено, що Г г/х на тлі ХТ вірогідно знижують вміст протизапального інтерлейкіну IL-1 β та підвищує вміст протизапального IL-10. Доведено, що в умовах холодового стресу при локальній ХТ субстанція Г г/х, «Глюкозамін-С БХФЗ» та меншою мірою АСК вірогідно знижують рівень кортизолу в сироватці крові, що свідчить про стреспротекторні властивості.

Вперше встановлена здатність Г г/х модулювати активність α1-адрено- та М-холінорецепторів в умовах холодової травми.

Вперше доведено, що застосування дієтичної добавки "Глюкозамін-С БХФЗ" в умовах двотижневого впливу низьких температур довкілля під час зимових польових навчань у курсантів достовірно знижує частоту виникнення гострих респіраторних захворювань, покращує адаптацію організму до тривалої дії холодового чинника, підвищує концентрацію уваги та розумову працездатність за результатами коректурної проби.

Отже, результати дисертаційного дослідження Бондарева Є.В. характеризуються високим ступенем новизни.

Практичне значення результатів дослідження

Отримані результати володіють практичною цінністю, оскільки обґрунтовують доцільність пошуку та дослідження нових фригопротекторів серед природних та синтетичних сполук. Отримані результати поглибленого вивчення фармакологічних властивостей препаратів та субстанції глюкозаміну дозволяють вважати Г г/х та «Глюкозамін-С БХФЗ» перспективними фригопротекторами з багатовекторним механізмом дії та здатністю впливати на більшість основних ланок патогенезу ХТ, що відкриває нові можливості щодо використання препаратів глюкозаміну в лікуванні та профілактиці ХТ різної етіології та є обґрунтуванням для розширення показань до медичного застосування Г г/х.

Перспективи вдосконалення фармакотерапії ХТ та при поєднаній алкогольно-холодової травми підтверджено інформаційними листами про нововведення у сфері охорони здоров'я № 94 від 2014 р. «Перспективи використання глюкозаміну гідрохлориду як засобу фригопротекторної дії при поєднаній алкогольно-холодовій травмі» та № 95 від 2014 р. «Перспективи використання глюкозаміну гідрохлориду як засобу фриго-протекторної дії». Висвітлено новий підхід до лікування ХТ шляхом використання низки фригопротекторних засобів природнього та синтетичного походження, що відбито у патентах України на корисну модель «Застосування корвітину як засобу фригопротекторної дії» (№ 52376 від 25.08.2010), «Застосування ліпофлавону як засобу фриго-протекторної дії» (№ 52378 від 25.08.2010),

«Застосування ліпіну як засобу фриго-протекторної дії» (№ 52379 від 25.08.2010), «Застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу фригопротекторної дії» (№ 52370 від 25.08.2010), «Застосування полентару як засобу фригопротекторної дії» (№ 106373 від 26.08.20124).

Вдосконалено методичні підходи до оптимізації надання медичної допомоги та фармакотерапії постраждалим від ХТ, що підтверджено методичними рекомендаціями (протокол ДЕЦ МОЗ України № 6 від 27.02.2018 р.), методичні підходи до оптимізації доклінічних досліджень лікарських засобів з фриго-протекторними властивостями (протокол ДЕЦ МОЗ України № 6 від 27.02.2018 р.).

У рамках діяльності кластеру «Повноцінне харчування: інноваційні аспекти технології, енергоефективного виробництва та маркетингу», що об'єднує НФаУ та Національну академію Національної гвардії України, у зимовий період 2018 р. в умовах польових навчань виявлено в експерименті та підтверджено в дослідженні на курсантах-добровольцях фригопротекторну дію біологічно активної добавки «Глюкозамін-С БХФЗ», яка містить Г г/х та вітамін С, що використовується в практичній діяльності НАНГУ.

Результати дослідження впроваджено у науково-педагогічний процес кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (протокол № 11 від 15.01.2013 р.), кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету (протокол № 4 від 05.12.2014 р.), кафедри фармакології Таджицького державного медичного університету ім. Абу Алі Ібн Сіно (протокол №1 від 29.08.2016 р.), відділу фармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (протокол № 1 від 17.05.2018 р.), кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця протокол № 28 від 29.05.2018 р.), кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова протокол № 13 від 24.05.2018 р.), кафедри фармакології з клінічною фармакологією ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського (протокол № 8 від 18.05.2018 р.), кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 10 від 7.05.2018 р.), кафедри фармакології

і фармакотерапії Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 9 від 6.06.2018 р.), кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ «УМСА» (протокол № 18 від 22.05.2018 р.), кафедри технічного та тилового забезпечення факультету логістики Національної академії Національної гвардії України (протокол № 10 від 04.12.2018 р.), у роботу комунального закладу «Рівненська обласна наукова медична бібліотека» (протокол № 85 від 15.05.2018 р.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Результати дисертаційного дослідження Бондарева Є.В. ґрунтуються на значному обсязі досліджень і достатній кількості спостережень у різних серіях дослідів, сучасних методичних засадах. Засвідчено дотримання стандартизованих умов експерименту, вимог чинних методичних рекомендацій, використання адекватних статистичних методів. Результати викладено в значній кількості таблиць числових даних, схем, рисунків, що висвітлюють результати гістологічних досліджень. Їх ґрунтовно проаналізовано в співставленні з даними наукової літератури. Виходячи з вищевикладеного, сформульовано адекватні узагальнення та зроблено висновки. Тому всі наукові положення та висновки дисертації можна вважати обґрунтованими і достовірними.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертації опубліковано 54 наукові роботи, з яких 26 статей у періодичних журналах, з них 17 статей у виданнях, що рекомендовано МОН України (5 – одноосібних, 7 статей у зарубіжних наукометричних виданнях), 5 патентів України, 2 інформаційні листи, 2 методичні розробки та 19 тез міжнародних і вітчизняних науково-практичних форумів.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Оформлення дисертації та автореферату відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, графічного матеріалу, ілюстрацій, посилань на джерела літератури. Зміст автореферату відповідає результатам, викладеним у дисертації і адекватно висвітлює усі її положення та висновки.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення

Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі її недоліки:

1. Підрозділи 1 та 2 першого розділу (огляд літератури) можна поєднати , так як класифікація холодових травм та опис етіології, патогенеза та клінічної картини логічно взаємопов'язані.
2. Бажано систематизувати і представити характеристику препаратів і субстанцій, які обрали для дослідження. Зокрема, це стосується комплексу субстанцій «Полентар», яка не є дозволеним до медичного застосування препаратом і її склад не обговорюється в розділі «Матеріали і методи» (стор.97).
3. Не всі умовні скорочення внесені в список на стор. 30-32 (наприклад, ГЛХТ).
4. Зустрічаються повтори в тексті (стор. 147, 151).
5. Невідповідність номерів протоколів і дат проведення засідання комісії з біоетики в авторефераті та дисертаційній роботі.
6. Незрозуміло відображення даних в деяких таблицях. Наприклад, в таблиці 3.2. двічі зустрічається група «Г г/х» і двічі «% змін по відношенню до контролю», при цьому дуже різні дані не дають можливість зробити висновок про достовірність результатів.
7. Мають місце поодинокі технічні недоліки оформлення роботи (розрив слів, технічні помилки, окремі невдалі стилістичні вирази. Наприклад, стор. 55, 57, 92, 96, 102, 115, 123, 140, 204, 252, 268).

У порядку наукової дискусії хотілося б вислухати судження дисертанта з таких питань:

1. Експериментальні дослідження Ви проводили в різні пори року (моделювання алкогольної інтоксикації - в зимово-весняний період, стресспротекторну активність на тлі ГЗО досліджували восени, а вплив на стан серцево-судинної системи - влітку, моделювання локальної холодової травми - навесні). Чому? Як впливає пора року на адаптивні здібності тварин в умовах Ваших експериментів?
2. Чому на Вашу думку, Г г/х більш ефективен при внутрішньошлунковому введенні, ніж при внутрішньоочеревинном?
3. Яка Ваша ідеологія скринінгових досліджень, враховуючи, що в результаті Ви обрали ненайефективніші речовини та дози? Так (табл. 3.2., 3.3.), ліпін збільшує тривалість життя тварин на 59,2%, Ліпофлавон - на 57,8%, Г г/х - на 33,5%, а АСК більш ефективна в дозі 50мг/кг, ніж 25 мг/кг.
4. Чим пояснюється нездатність адаптогенів («Полентар» і екстракт родіоли) проявляти фригопротекторну активність в той час, як їх основне завдання - підвищувати реактивні сили організму?

Вищевикладені зауваження не зменшують принципову загальну високу позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Бондарева Євгена Вікторовича «Експериментальне обґрунтування оптимізації профілактики та лікування холодової травми засобами метаболітотропної та протизапальної дії» за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень відповідає вимогам п. 10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними

згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.), а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора фармацевтичних наук зі спеціальності 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент
завідувач кафедри загальної та клінічної фармації
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
доктор фармацевтичних наук, професор О. А. Подплетня

ЗАСВІДЧУЮ
ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»
«___» _____ 20__ р.