

**ВІДГУК**  
**ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА, ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК,**  
**ПРОФЕСОРА ІВАХНО ОЛЕКСАНДРИ ПЕТРІВНИ НА ДИСЕРТАЦІЙНУ**  
**РОБОТУ ЛАЛИМЕНКО ОЛЬГИ СЕРГІЇВНИ «НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ**  
**КРИТЕРІЇВ БІОЛОГІЧНОГО МОНІТОРИНГУ АНТИДІАБЕТИЧНОГО**  
**ЗАСОБУ – ПОХІДНОГО ЯНТАРНОЇ КИСЛОТИ**  
**(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)», ПОДАНУ НА ЗДОБУТТЯ**  
**НАУКОВОГО СТУПЕНЯ КАНДИДАТА МЕДИЧНИХ НАУК ЗА**  
**СПЕЦІАЛЬНІСТЮ 14.02.01 – ГІГІЄНА ТА ПРОФЕСІЙНА ПАТОЛОГІЯ.**

**АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ.** Застосування сучасних інноваційних технологій, клінічних досліджень, генетичного моніторингу в системі удосконалення стандартів діагностики та лікування порушень у здоров'ї людини, розробки державних програм управління ризиками є на часі розбудови профілактичного напрямку в охороні здоров'я України.

Розвиток хіміко-фармацевтичної промисловості супроводжується збільшенням спектру випуску нових хімічних речовин, що може бути причиною підвищення не тільки забруднення довкілля, але й розвитку професійної патології у працівників, задіяних у виробництві.

В результаті технологічного процесу лікарського засобу утворюються похідні хімічні речовини – метаболіти, які ускладнюють вплив основного продукту на різні функціональні системи організму працюючих.

Використання методології біологічного моніторингу в системі оцінювання ризику для людини є стратегічним напрямом поряд з хімічним методом контролю якості повітря робочої зони, атмосферного повітря.

Ідентифікація та визначення концентрацій хімічних речовин або їх метаболітів у біологічних середовищах, порівняння з вмістом токсиканту у повітрі робочої зони, атмосферному повітрі та ступенем змін у здоров'ї людини складають методичні етапи біологічного моніторингу.

Гармонізація національних нормативів якості виробничого середовища та довкілля з міжнародними регламентами є актуальними питаннями для України. Визначення біомаркерів екзогенного впливу лікарських засобів на організм людини є пріоритетним напрямом в сучасній медицині праці.

Дисертантом у якості об'єкта дослідження обраний  $\beta$ -феніл-амід-2-оксисукцинанілової кислоти – похідного янтарної кислоти, що є оригінальним антидіабетичним засобом, який не має аналогів у світі.

Широкий спектр антидіабетичних властивостей речовини пов'язаний з поліпшенням біоенергетичних процесів і пригніченням оксидативного стресу в мітохондріях та зниженням неферментативного глікозилювання.

Враховуючи те, що серед неінфекційних захворювань, які вийшли на перші місця в Україні, діагностується саме цукровий діабет (має тенденцію до формування ще у дитячому віці та супроводжується низкою ускладнень у здоров'ї таких пацієнтів), актуальність вибраної теми дисертаційної роботи досить висока.

**ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ.** Дисертаційна робота ЛАЛИМЕНКО О. С. виконана в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАМН України» в межах науково-дослідних тем: «Визначити адекватні біохімічні критерії деяких антидіабетичних засобів для гігієнічного регламентування при їх виробництві», № держреєстрації 0104U002204; «Визначити біологічну активність та безпечність продуктів біотрансформації антидіабетичного засобу фенсукциналау», № держреєстрації 0111U000176; «Наукове обґрунтування біологічної гранично допустимої концентрації фенсукциналау» № 22/14.

**МЕТА І ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Мета дослідження повторює назву роботи та позначає кінцевий результат щодо обґрунтування біологічного безпечного рівня впливу антидіабетичного засобу за критеріями біомоніторингу. Для досягнення мети автором визначені адекватні завдання, що спрямовані на розробку біоаналітичної методики кількісного визначення антидіабетичного засобу та його метаболітів у плазмі крові піддослідних тварин з використанням високоефективної хроматографії; встановлення особливостей токсикокінетики та

токсикодинаміки засобу за різних шляхів та тривалості надходження в організм; виявлення кореляційних зв'язків між вмістом і рівнем речовини та її метаболітів у плазмі крові і ступенем функціонально-метаболічних змін в організмі; визначення тестів експозиції та біомаркерів ефекту дії антидіабетичного засобу із застосуванням методів математичного моделювання причинно-наслідкових зв'язків.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** У дисертаційній роботі використані бібліосемантичний, гігієнічні, хіміко-аналітичні, біохімічні, математичні та статистичні, токсиколого-гігієнічні методи дослідження.

**НАУКОВА НОВИЗНА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ** визначена вирішенням актуального завдання сучасної профілактичної медицини праці щодо встановлення та оцінки ризику впливу лікарських засобів на здоров'я працюючих в умовах хіміко-фармацевтичного виробництва – шляхом експериментального токсиколого-гігієнічного дослідження науково обгрунтовано критерії біологічного моніторингу антидіабетичного засобу – похідного янтарної кислоти. Дисертантом вперше розроблена біоаналітична методика кількісного визначення антидіабетичного засобу та його метаболітів у плазмі крові з використанням високоефективної рідинної хроматографії зі спектрофотометричним детектуванням. Установлено нові моделі причинно-наслідкових взаємозв'язків між рівнем екзогенної дози сполуки і тестами експозиції засобу та його метаболітів у плазмі крові зі змінами біохімічних показників, які визнано патогномонічними критеріями несприятливого впливу речовини незалежно від шляхів її надходження в організм. Обгрунтовано біологічно безпечний рівень впливу анти діабетичного засобу – похідного янтарної кислоти в плазмі крові на рівні 11 нг/мкл та розроблено методичну схему проведення біологічного моніторингу промислового впливу на організм працюючих похідних сполук янтарної кислоти.

**ТЕОРЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ** одержаних результатів полягає у доповненні наукових даних щодо методики проведення біологічного моніторингу лікарських засобів та розробки алгоритму диференційованого відбору комплексу

індикативних біомаркерів для обґрунтування біологічного безпечного рівня впливу похідних янтарної кислоти.

**ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.** Дисертант є співрозробником двох патентів на корисну модель: «Спосіб кількісного визначення вмісту антидіабетичного засобу фенсукцинала та його метаболітів у плазмі крові» (Патент України №111489.2016. Лист 10); «Спосіб оцінки біологічної активності метаболітів антидіабетичного засобу фенсукцинала» (Патент України №79650. 2013. Квітень 25), Інформаційного листа № 40 - 2018 «Спосіб встановлення біологічної гранично допустимої концентрації сукцинатвмісного антидіабетичного засобу» та обґрунтування величини біологічного безпечного рівня впливу антидіабетичного засобу в плазмі крові (матеріали розглянуто на засіданні Комісії з питань гігієнічного регламентування хімічних речовин у повітрі робочої зони МОЗ України 19.01.2018 р., протокол №1). Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», ДУ «Харківський обласний лабораторний центр МОЗ України», навчальний процес Вінницького НМУ імені М. І. Пирогова, що підтверджено п'яти актами впровадження.

**ОСОБИСТІЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА.** Автор самостійно здійснив патентно-інформаційний пошук, аналіз наукових даних за темою дисертаційної роботи. У співпраці з науковим керівником визначив мету, завдання дослідження, розробив дизайн експериментів, обрав методи дослідження. Дисертантом самостійно виконано всі етапи експериментальних досліджень, аналіз, систематизацію та статистичне опрацювання одержаних результатів, оформлено дисертацію, розроблено форми впровадження та реалізацію їх у практику. Токсикологічні дослідження та інтерпретацію їх результатів проведено під керівництвом к. біол. н., ст. н. с. М. Я. КУДРІ, розробку біоаналітичної методики кількісного визначення антидіабетичного засобу в плазмі крові щурів здійснено разом з к. хім. н., ст. н. с. Л. Є. НІКШИНОЮ. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок, конфлікт інтересів відсутній.

**МАТЕРІАЛИ ДОСЛІДЖЕННЯ** апробовані на дев'яти науково-практичних конференціях різного рівня.

**СТРУКТУРА ТА ОБСЯГ ДИСЕРТАЦІЇ.** Дисертаційна робота подана за вимогами наказу МОН України №40 від 12 січня 2017 року, викладена на 197 сторінках основного тексту комп'ютерної верстки українською мовою, проілюстрована 19 таблицями, 25 рисунками, містить 4 додатки. Автором використано 276 джерел наукової літератури, з яких 136 латиницею.

Основні наукові результати опубліковано в 7 фахових наукових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, у 10 – апробаційного характеру і 3, що додатково відображають наукові результати дисертації.

#### **ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ.**

**ВСТУП.** У вступі автор обґрунтовує вибір теми дослідження, визначає невирішені питання, формулює мету і завдання, об'єкт і предмет дослідження, наукову новизну і практичну значимість роботи, зв'язок з науковою тематикою, особистий внесок та апробацію одержаних результатів.

На нашу думку обґрунтування вибору теми викладено дещо просторово ( 7 сторінок), що може бути скорочено та подано в конкретизованій формі з акцентом на вибраний об'єкт дослідження.

**РОЗДІЛ 1** присвячений аналітичному огляду літератури. Саме цей розділ дисертації подано з глибоким аналізом наукової інформації за темою роботи. Список використаних наукових джерел включає 276 найменувань, із них більше 70% - за останні п'ять років, 50% - іноземних видань. Дисертантом визначені проблемні питання щодо необхідності використання «біологічного моніторингу людини» при гігієнічному регламентуванні хімічного фактору в профілактичній медицині праці, охороні довкілля. Використання біомаркеру експозиції (токсиканта або його метаболітів) у біосубстраті людини, як методу встановлення впливу небезпечних хімічних речовин промислового середовища, дозволяє виявити осіб з підвищеною індивідуальною чутливістю та ранніми ознаками інтоксикації. Автором роботи визначені необхідність і перспективність встановлення рівнів вмісту хімічних речовин, в тому числі лікарських засобів, у

біологічних субстратах працюючих або експонованого населення на основі кореляційно-регресійного зв'язку між параметрами токсикометрії, добовими терапевтичними дозами препаратів і безпечним рівнем їх вмісту в зазначеному середовищі.

Біологічний моніторинг людини, як обов'язкова складова охорони здоров'я, визнана в країнах ЄС, Великобританії, США. ВООЗ визначено завдання та напрями біологічного моніторингу людини. В Україні гігієнічні норми шкідливих речовин у повітрі робочої зони та інших середовищах побудовано на принципах пороговості токсичної дії з встановленням мінімальних доз/концентрацій діючої сполуки, які викликають біологічні ефекти, що не виходять за межі фізіологічних коливань.

Гармонізація національних критеріїв, гігієнічних регламентів небезпечних виробничих факторів та методів їх хімічного і біологічного контролю, відповідно з концепцією ВООЗ, МОП та ЄС, необхідна на сучасному етапі розвитку сфери охорони здоров'я країни з метою моніторингу стану здоров'я працюючих та розширення комплексу превентивних заходів в умовах виробничого середовища, а використання хімічного і біологічного контролю є умовою успішного оцінювання реальної небезпеки хімічного фактору та ситуації в цілому.

Автором визначено основні науково-методичні підходи до обґрунтування гігієнічних регламентів біомоніторингу, за якими побудовано дослідження: обґрунтування тестів/маркерів експозиції та ефектів дії речовини; виявлення стійких вірогідних причинно-наслідкових зв'язків між експозицією, маркерами експозиції та ефектом дії.

Європейським центром ВООЗ по охороні довкілля і здоров'я законодавчо затверджені нормативні акти щодо зобов'язань по розробці критеріїв біомоніторингу людини як допоміжних інструментів для планування наукового обґрунтування заходів захисту населення від небезпечної дії ртуті (2010), у Європі, Великобританії, США, Росії впроваджено порядок проведення заходів біологічного моніторингу людини відносно важких металів ( кадмію, нікелю, марганцю, свинцю, ртуті).

Піднімається питання щодо необхідності встановлення біологічних індексів експозиції для моніторингу професійного впливу лікарських засобів, враховуючи їх плейотропний профіль біологічної /токсичної дії на організм навіть у малих дозах. Особливо це відноситься до ендокринно - моделюючих сполук, які здатні впливати на основні ланки ендокринної системи людини.

*У РОЗДІЛІ 2* «Програма, матеріали та методи дослідження» дисертантом подано етапи виконання експериментальних досліджень, які проведено за вимогами досліджень лікарських засобів з дотриманням загальних етичних принципів експериментів на тваринах. Токсикокінетичні дослідження проводилися в дискретні інтервали після одноразового внутрішньошлункового та інтраназального введення водної емульсії досліджуваної речовини в дозі, що відповідає порогу гострої інгаляційної дії. Визначення тестів експозиції та біомаркерів ефекту антидіабетичного засобу здійснено в умовах 30-денного субхронічного внутрішньошлункового введення речовини в дозі 100 мг/кг маси тіла та 20-денного інтраназального введення щурам-самцям водної емульсії в дозах 1,0 і 6,7 мг/мл, що в перерахунку відповідають порогу хронічної (Limch) та гострої (Limac) інгаляційної дії сполуки. Тести експозиції визначали шляхом хроматографічного вимірювання концентрацій речовини та його метаболітів у плазмі крові при обох шляхах надходження в термін 5, 15, 20, 30 днів. Біомаркерами ефекту вибрані: стан пероксидного окислення ліпідів з тіобарбітуровою кислотою у крові та гомогенаті печінки, рівень дієнових кон'югат та гідроперекисів ліпідів у сироватці крові та гомогенаті печінки; стан системи антиоксидантного захисту визначали за активністю каталази, супероксиддисмутази у гомогенаті печінки, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази в гемолізі еритроцитів та гомогенаті печінки. Стан метаболізму оксиду азоту досліджували за визначенням активності сумарної синтази оксиду азоту в гемолізі еритроцитів та гомогенаті печінки, рівнем нітрит/нітрат аніонів у плазмі крові, сечі та гомогенаті печінки за загально визначеними методами досліджень.

Обґрунтування тестів експозиції та біомаркерів ефекту проведено методами математичного моделювання залежностей «ексзогенна доза антидіабетичного засобу – концентрація антидіабетичного засобу та його метаболітів у плазмі крові» і залежності «ймовірності відхилення біохімічних показників у піддослідній групі тварин від концентрації антидіабетичного засобу та його метаболітів у плазмі крові порівняно з контролем». Параметри моделей розраховували за допомогою лінійного регресійного аналізу, їхньої адекватності – з використанням однофакторного дисперсійного аналізу за критерієм Фішера та довірчих інтервалів. Статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою стандартного пакету StatSoft 10.

Токсикологічні властивості антидіабетичного засобу визначали на 20 тваринах з 340 вимірами, тести експозиції речовини – на 41 тварині з 41 виміром, токсикодинаміку – на 100 тваринах з 1740 вимірами.

Широкий спектр методів досліджень, достатня кількість піддослідних тварин, логічність побудови порядку дослідження підтверджує адекватність методичних підходів та доказовість одержаних результатів.

**ТРЕТІЙ РОЗДІЛ** дисертаційної роботи присвячений визначенню особливостей токсикодинаміки антидіабетичного засобу, основні параметри якого установлені за одноразового впливу речовини при внутрішньошлунковому та інтраназальному надходженні в організм піддослідних тварин у плазмі крові методом високоефективної рідинної хроматографії. Методика включала пробопідготовку біозразків з термоденатурацією аліквот плазми крові, ферментативну декон'югацію біозразків, осадження протеїнів/ліпопротеїнів розчином ацетонітрилу у кислому середовищі. Провідне значення в елімінації антидіабетичного засобу – похідного янтарної кислоти мають процеси біотрансформації, що переважають над екскрецією незмінної сполуки. Концентрації досліджуваних метаболітів  $\beta$ -ФЕСА і 2-ГФСА антидіабетичного засобу після 48 годин практично не визначалися у плазмі крові при обох шляхах введення в організм.



У **РОЗДІЛІ 4** «Визначення тестів експозиції та біомаркерів ефекту антидіабетичного засобу» подано за результатами субхронічного експерименту. При внутрішньошлунковому надходженні речовини в організм тварин після 5-го дня середня концентрація метаболіту  $\beta$ -ФЕСА перевищувала вміст вихідної сполуки та метаболіту 2-ГФСА, після 15-го встановлено підвищення процесів біотрансформації речовини у печінці, що прискорює елімінацію її з організму, після 30-го дня середні значення тестів експозиції антидіабетичного засобу та його метаболіту  $\beta$ -ФЕСА знаходилися на практично одному рівні, що вказує на накопичення концентрації засобу в біосубстраті. При інтраназальному введенні субстанції антидіабетичного засобу в більшій дозі середня концентрація  $\beta$ -ФЕСА перевищує вміст вихідної сполуки та 2-ГФСА. Субхронічне надходження вихідної сполуки, за обох шляхів введення в організм, супроводжується її ідентифікацією протягом всього експерименту.

Дослідження особливостей токсикодинаміки антидіабетичного засобу проведено за умов субхронічного експерименту при внутрішньошлунковому введенні речовини піддослідним щурам. Після 15 та 30 днів дії сполуки спостерігалася інтенсифікація проміжних та кінцевих результатів перекисного окислення ліпідів з вірогідним збільшенням гідроперекисів ліпідів сироватки крові та вмісту сполук з тіобарбітуровою кислотою тканини печінки наприкінці експерименту, що вказує на послаблення антиоксидантного захисту організму. При інтраназальному введенні досліджуваної сполуки в дозах на рівні  $Lim_{ac}$  та  $Lim_{ch}$  в тканині печінки прискорюються проміжні реакції каскадного процесу внаслідок пригнічення активності ензимів, які знешкоджують перекиси. Зареєстровано зниження активності синтази оксиду азоту гомогенату печінки, що позначилося на метаболізмі оксиду азоту за умов обох шляхів надходження речовини в організм тварин. Автором підтверджена перспективність використання продуктів обміну оксиду азоту як маркера моніторингу стану здоров'я людини за екзогенного впливу шкідливих чинників. Таким чином, лімітуючими критеріями внутрішньошлункового впливу антидіабетичного засобу є рівень сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою в крові,

активність синтази азоту гомогенату печінки, активність глутатіонпероксидази гемолізату еритроцитів та концентрації нітрит/нітрат аніонів плазми крові, при інтраназальному впливі на рівні  $Lim_{ac}$  та  $Lim_{ch}$  - активність каталази сироватки крові, концентрація гідроперекисів ліпідів, сполук з тіобарбітуровою кислотою гомогенату печінки, активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази гемолізату еритроцитів, глутатіонтрансферази гомогенату печінки, активність синтази оксиду азоту гемолізату еритроцитів та концентрація діоксиду азоту в сечі.

**У РОЗДІЛІ 5** «Розробка методики кількісного визначення антидіабетичного засобу та його метаболітів у плазмі крові» автором дисертаційної роботи сумісно зі співробітниками лабораторії аналітичних та фізико – хімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України» під керівництвом завідувача лабораторії к. хім. н., с. н. с. Л. Є. Нікішиної розроблена біоаналітична, селективна методика кількісного визначення антидіабетичного засобу та його метаболітів у плазмі крові методом високоефективної рідинної хроматографії зі спектрофотометричним детектуванням. У якості біосубстрату для визначення тестів/біомаркерів експозиції взята кров. Враховуючи, що більшість лікарських засобів мають високу спорідненість до зв'язування протеїнами, розробку біоаналітичних методик кількісного визначення даної групи хімічних сполук рекомендовано проводити саме у плазмі крові, яка має складну матрицю, що суттєво відрізняється за складом у різних осіб.

Визначення оптимальних режимів пробопідготовки біологічного субстрату для хроматографічного аналізу проведено на біозразках плазми крові щурів – самців, що одноразово внутрішньошлунково та інгаляційно отримували субстанцію антидіабетичного засобу. Біосубстрат інтактних тварин використовували для приготування калібрувальних розчинів. Досить детально автор подав пробопідготовку плазми крові для хроматографічного аналізу, основними етапами якого є термоденатурація аліквот плазми крові на водяній бані протягом 5 хвилин при  $+ 70^{\circ}C$ , ферментативна декон'югація біозразків

протягом години при + 37<sup>0</sup>С та осадження протеїнів плазми крові розчином ацетонітрилу в кислому середовищі з наступним хроматографуванням проб, їх ідентифікацією та кількісним визначенням досліджуваних сполук.

Дисертантом встановлені оптимальні умови проведення хроматографічного аналізу на рідинному хроматографі.

Валідацію біоаналітичної методики кількісного визначення антидіабетичного засобу та його метаболітів у плазмі крові здійснено за чинними методичними рекомендаціями.

Впровадження тестів експозиції в практику гігієнічного регламентування ксенобіотиків підвищує можливості більш точного і якісного оцінювання токсиколого – гігієнічної ситуації на промисловому виробництві.

Результати розділу мають велике практичне значення, що представлено патентом та оприлюднено на науково – практичній конференції регіонального рівня.

**ШОСТИЙ РОЗДІЛ** «Обґрунтування біологічного безпечного рівня впливу антидіабетичного засобу – похідного янтарної кислоти з урахуванням тестів експозиції та біомаркерів ефекту».

Автором дисертаційної роботи досліджено причинно-наслідкові зв'язки між екзогенним рівнем впливу сполуки, концентраціями засобу і його метаболітів у плазмі крові та ступенем відхилень біохімічних показників. За рівняннями лінійної регресії виявлено наявність високого ступеню кореляційних зв'язків між внутрішньошлунковою та інтраназальною дозою засобу та його концентраціями, метаболітами речовини 2-ГФСА і β-ФЕСА в плазмі крові, що дало можливість обґрунтувати концентрації антидіабетичного засобу та його метаболітів у плазмі крові в якості тестів експозиції за відповідних шляхів введення в організм. Шляхом побудови логістичної регресійної моделі визначені біомаркери ефекту дії засобу та його метаболітів у плазмі крові і біохімічними показниками у контрольній та піддослідній групах тварин. Біомаркерами ефекту субхронічного внутрішньошлункового впливу антидіабетичного засобу є підвищення рівня гідроперекисів ліпідів сироватки крові, зниження рівнів нітрит-аніонів плазми

крові, активності глутатіонпероксидази гемолізату еритроцитів, а при інтраназальній дії речовини – підвищення рівня гідроксидів ліпідів гомогенату печінки, зниження рівня нітрит-аніонів сечі, активності синтази азоту гемолізату еритроцитів та глутатіонпероксидази гомогенату печінки.

Обґрунтування біологічного безпечного рівня впливу антидіабетичного засобу в плазмі крові здійснено за принципом «лімітуючого показника»: при внутрішньошлунковому введенні засобу 14,9 нг/мкл, при інтраназальному – 11,6 нг/мкл, біологічно безпечний рівень впливу в плазмі крові визначено на рівні 11 нг/мкл.

*У ПІДСУМКОВОМУ УЗАГАЛЬНЮЮЧОМУ РОЗДІЛІ* автор дає аналіз одержаних результатів дослідження в руслі сучасного часу, формує висновки за основними завданнями дисертаційної роботи.

**ПОВНОТА ВИКЛАДУ ОСНОВНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ У НАУКОВИХ ФАХОВИХ ВИДАННЯХ.** Матеріали дисертаційної роботи викладені в опублікованих працях в повному обсязі. Статистична обробка результатів дослідження адекватна завданням.

**ЗМІСТ АВТОРЕФЕРАТУ** повністю відповідає змісту дисертаційної роботи.

При ознайомленні зі змістом дисертації виникли деякі питання, які потребують пояснення.

1. Чи приймали Ви особисто участь у синтезі антидіабетичного засобу – похідного янтарної кислоти?
2. Чим відрізняється методичний підхід до обґрунтування ГДК і ББРВ речовини?
3. Для кого Ви пропонуєте методику визначення ББРВ речовини?
4. Хто має проводити контроль за вмістом антидіабетичного засобу в організмі працюючих на хіміко-фармацевтичному підприємстві?

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Лалименко Ольги Сергіївни «Наукове обґрунтування критеріїв біологічного моніторингу антидіабетичного засобу – похідного янтарної кислоти (експериментальне дослідження)» є кваліфікаційною науковою працею, виконаною на сучасному науково-методичному рівні. У дисертації вирішено актуальне наукове завдання профілактичної медицини – науково обґрунтовано критерії біологічного моніторингу з визначенням тестів експозиції та біомаркерів ефекту дії несприятливого впливу похідного янтарної кислоти з антидіабетичною активністю шляхом експериментального дослідження особливостей токсикокінетики, токсикодинаміки лікарського засобу в організмі піддослідних тварин за різних шляхів надходження та тривалості дії.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів, повнотою викладення матеріалів у опублікованих працях та рівнем впровадження дисертаційна робота Лалименко О.С. повністю відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою КМ України №567 від 24.07.2013 року із змінами, внесеними згідно з Постановою КМ України № 656 від 19.08.2015 р., а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія.

Професор кафедри громадського здоров'я  
Національної медичної академії післядипломної  
освіти імені П. Л. Шупика  
доктор медичних наук, професор

О. П. ІВАХНО



М. Івахно  
СВІДЧУЮ  
СЕКРЕТАР

*Відгук експертного  
андекста надійшов до  
сметастаціонару  
власної реєстр 14.11.2018р*